

ANNEXE I

**LISTE DES DENOMINATIONS, FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES DES
SPECIALITES PHARMACEUTIQUES, VOIES D'ADMINISTRATION, DEMANDEURS,
TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE,
CONDITIONNEMENTS ET TAILLES DES EMBALLAGES DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>Etat membre</u>	<u>Demandeur / Titulaire de l'AMM</u>	<u>Dénomination commerciale</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Condition- nement</u>	<u>Tailles des emballages</u>
Allemagne	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Lurantal	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
		Lurantal	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Autriche	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Lurantal	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
		Lurantal	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Belgique	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Lurantal	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
		Lurantal	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Danemark	Schering Health Care Ltd The Brow,	Scheritonin	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules

	Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Scheritonin	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Espagne	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Trivane	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Trivane	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Finlande	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Lurantal	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Lurantal	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
France	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Scheritonin	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Scheritonin	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Grèce	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Scheritonin	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Scheritonin	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules

Irlande	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	5 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Scheritonin	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	Royaume-Uni	Scheritonin	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Italie	Schering Health Care Ltd	Rexidal	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni						
Luxembourg	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Lurantal	20mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Pays-Bas	Schering Health Care Ltd	Lurantal	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Lurantal	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Portugal	Schering Health Care Ltd	Scheritonin	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	The Brow,						

Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Scheritonin	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
Schering Health Care Ltd The Brow, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9NE, Royaume-Uni	Isotretinoïn	5 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	Isotretinoïn	10 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules
	Isotretinoïn	20 mg	Capsules molles	Orale	Plaquette alvéolée	20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 & 180 capsules

RU

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE Isotretinoïne / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (cf. annexe II)

L'isotrétinoïne (acide 13-cis-retinoïque) est un rétinoïde dérivé de la vitamine A. L'isotrétinoïne est utilisé pour le traitement systémique de l'acné. Comme tous les rétinoïdes, l'isotrétinoïne est tératogène et son utilisation est contre-indiquée pendant la grossesse afin d'éviter toute malformation congénitale de l'enfant à naître.

Une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au Royaume-Uni pour Isotretinoïne / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane, comme essentiellement similaire (génériques) au médicament de référence Roaccutane, de Roche. Préalablement à la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle dans tous les États membres de l'UE (à l'exception de la Suède), la France a saisi l'EMEA pour un arbitrage, considérant que le programme de prévention de la grossesse, tel que proposé dans le résumé des caractéristiques du produit lors de la procédure de reconnaissance mutuelle, n'était pas acceptable et a demandé que des modifications soient apportées dans les différentes rubriques des RCP. En outre, la France était d'avis que pour l'isotrétinoïne, la proposition de réaliser des rapports périodique internationaux de sécurité mis à jour tous les 5 ans n'était pas acceptable.

Sur la base des motifs de saisine et des questions du CSP, le demandeur a proposé un programme de prévention de la grossesse et un résumé des caractéristiques du produit mis à jour.

- Questions relatives à la qualité

Aucun problème notable n'a été identifié en ce qui concerne la qualité et les données pharmaceutiques présentées dans le RCP étaient complètes, à l'exception des rubriques qui doivent être introduites à l'échelle nationale.

- Questions relatives à l'efficacité

Il a été montré au cours de la procédure qu'il n'y a pas de doutes à avoir quant à la bioéquivalence avec le médicament de référence.

L'efficacité du produit est prouvée, cependant la question de la population cible a été soulevée.

Le CSP a noté que la justification du traitement en première ligne de l'acné sévère ne reposait pas sur des études cliniques formelles, mais sur un avis clinique publié. Considérant que les indications doivent refléter le profil bénéfice-risque de l'isotrétinoïne dans la population pour laquelle elle est destinée, compte tenu du risque tératogène et d'autres effets indésirables sérieux associés à l'isotrétinoïne, le CSP a recommandé l'indication suivante :

«Formes sévères d'acné (par exemple acné nodulaire ou acné conglobata ou acné présentant un risque de cicatrice indélébile) ayant résisté à un traitement classique d'une durée appropriée avec des antibiotiques systémiques en association avec un traitement local.»

Chez l'adulte, le traitement par l'isotrétinoïne doit débuter à une dose de 0,5 mg/kg/jour. La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose dépendant et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1,0 mg/kg/jour. Les taux de rémission à long terme et de rechute sont plus étroitement associés à la dose totale administrée qu'à la durée du traitement ou à la dose quotidienne. Il a été montré qu'aucun bénéfice supplémentaire notable ne peut être attendu au delà d'une dose de traitement cumulée de 120 à 150 mg/kg. La durée du traitement dépendra de la dose quotidienne individuelle. Un traitement d'une durée de 16 à 24 semaines est normalement suffisant pour parvenir à une rémission.

- Aspects relatifs à la sécurité

La principale question relative à la sécurité concernait la formulation de la recommandation à inclure dans le résumé des caractéristiques du produit pour garantir que les femmes en âge de procréer ne sont

pas enceintes au moment où elles démarrent leur traitement par l'isotrétinoïne et ne le deviennent pas tout au long de celui-ci ni pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement, en se basant sur la proposition du Titulaire d'AMM relative à un programme de prévention de la grossesse.

Le CSP a considéré que:

- L'isotrétinoïne (orale) ne doit être prescrite aux femmes en âge de procréer que sous des conditions strictes définies par le programme de prévention de la grossesse du Titulaire d'AMM. Cela concerne également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives au moment du traitement à moins que le prescripteur estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.
- L'isotrétinoïne est contre indiquée chez les femmes en âge de procréer, à moins que la patiente présente toutes les conditions suivantes :
 - elle présente une acné sévère (par exemple nodulo-kystique ou conglobata ou acné présentant un risque de cicatrice indélébile) ayant résisté à un traitement classique d'une durée appropriée avec des antibactériens systémiques en association avec un traitement local;
 - elle comprend l'importance du risque tératogène;
 - elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux, sur une base mensuelle;
 - elle comprend la nécessité et accepte d'utiliser une contraception efficace, sans interruption, pendant un mois avant le début de traitement, tout au long de celui-ci et pendant un mois après son arrêt. Au moins une, et de préférence deux formes de contraception complémentaires incluant une méthode de contraception mécanique doivent être utilisées;
 - même en cas d'aménorrhée, elle doit suivre toutes les mesures de contraception efficace;
 - elle doit être capable de se plier à des mesures contraceptives efficaces;
 - elle a été informée par le prescripteur des risques encourus en cas de survenue d'une grossesse et a bien compris ces mises en garde, et elle est consciente de la nécessité de consulter rapidement son médecin en cas de risque de grossesse;
 - elle comprend la nécessité de procéder à un test de grossesse avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement et accepte de s'y soumettre;
 - elle a confirmé qu'elle a bien compris les risques et les précautions nécessaires associées à l'utilisation de l'isotrétinoïne;
- L'isotrétinoïne ne doit être prescrite que par ou sous la supervision de médecins expérimentés dans l'utilisation des rétinoïdes systémiques pour le traitement de l'acné sévère et qui connaissent bien les risques associés au traitement par l'isotrétinoïne et la surveillance qu'il y a lieu d'exercer;
- les informations complètes, destinées au patient, sur les risques tératogènes et les mesures contraceptives strictes doivent être remises à tous les patients, hommes et femmes;
- pour aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patients à éviter d'exposer le fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira un matériel éducatif destiné à étayer les mises en garde sur la tératogénicité de l'isotrétinoïne, à donner des conseils sur les mesures contraceptives avant le démarrage du traitement et à donner des informations sur la nécessité de procéder à un test de grossesse;
- la contraception, les tests de grossesse et les visites doivent être conformes aux recommandations spécifiques figurant dans le résumé des caractéristiques du produit;
- l'isotrétinoïne ne doit être prescrite aux femmes en âge de procréer que pour une durée de 30 jours, la poursuite du traitement nécessitant une nouvelle prescription. De manière idéale, le test de grossesse, la délivrance d'une ordonnance et la délivrance de d'isotrétinoïne auront lieu le même jour. L'isotrétinoïne devra être délivrée à la patiente au maximum dans les sept jours suivant la prescription;
- les patients doivent être informés qu'ils ne doivent jamais donner ce médicament à une autre personne et qu'ils doivent rapporter toutes les capsules inutilisées à leur pharmacien à la fin du traitement;
- les patients ne doivent pas effectuer de don de sang pendant la durée du traitement, ni au cours du mois suivant l'arrêt de celui-ci en raison du risque potentiel pour le fœtus si le receveur de la transfusion est une femme enceinte;

- le Titulaire d'AMM doit s'engager à ne fournir aucun échantillon gratuit du médicament.

Étant donné que les principes généraux du programme de prévention de la grossesse doivent être décrits dans le RCP mais que les détails doivent être adaptés aux réglementations locales, le CSP demande que le Titulaire d'AMM revoie les détails du programme de prévention de la grossesse avec les autorités nationales compétentes et applique ce programme au niveau national. Cette exigence a été précisée dans une annexe jointe à l'avis et intitulée «Conditions des autorisations de mise sur le marché».

En outre, les rapports de sécurité mis à jour périodiquement (PSUR) doivent être présentés tous les six mois pendant les deux premières années suivant l'adoption de la décision de la Commission européenne, puis tous les ans au cours des trois années suivantes et enfin tous les cinq ans par la suite. Le Titulaire d'AMM devra soumettre au CSP, à l'État membre de référence et aux États membres concernés, un PSUR comprenant un rapport sur son programme de prévention de la grossesse relatif à l'isotrétinoïne et une évaluation des cas rapportés de grossesse exposée à l'isotrétinoïne et leur évolution. Le rapport doit fournir des informations sur les mesures prises pour garantir et évaluer l'efficacité du programme de gestion des risques. Au moment du passage à un cycle quinquennal pour la remise des PSUR, le Titulaire d'AMM continuera à soumettre des rapports annuels sur le programme de gestion des risques.

Le CSP demande également en tant que mesure de suivi le titulaire d'AMM

- soumettre au CSP un rapport contenant des propositions de mise à jour des rubriques consacrées aux mises en garde et effets indésirables, concernant les troubles psychiatriques sous isotrétinoïne dans les deux mois suivant l'avis du CSP, en tant que mesure de suivi.

Considérations relatives au rapport bénéfice/risque

D'après la documentation fournie par le demandeur, y compris la proposition de mise en œuvre d'un programme de prévention de la grossesse, et la discussion scientifique qui a eu lieu au sein du comité, le CSP a considéré que le rapport bénéfice/risque de Isotrétinoïne / Lurantal / Rexidal / Scheritonin / Trivane est positif pour les indications approuvées.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- la saisine portait sur l'adoption consensuelle d'un résumé des caractéristiques du produit au vu du risque tératogénique,
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur a été évalué en se fondant sur la documentation fournie, y compris la proposition d'un programme de prévention de la grossesse, et sur la discussion scientifique tenue au sein du comité,

le CSP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché modifiée du résumé des caractéristiques des produits. Le résumé des caractéristiques du produit est présenté à l'annexe III pour Isotrétinoïne / Lurantal / Trivane / Rexidal / Scheritonin (cf. annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE : CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE CE TEXTE DOIT ETRE CONSIDERE COMME VALIDE AU MOMENT DE LA DECISION DE LA COMMISSION.

NE FAISANT PAS L'OBJET DE MODIFICATIONS OU DE MISES A JOUR ULTERIEURES PAR L'EMEA, CE RCP PEUT NE PAS CORRESPONDRE A LA DERNIERE VERSION APPROUVEE ET EN COURS DE VALIDITE.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<Isotrétinoïne><Scheritonine><Rexidal><Lurantal><Trivane><5mg><10mg><20mg> capsules molles

(voir Annexe 1 - A introduire localement)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Chaque capsule molle contient 5 mg d'isotrétinoïne>

<Chaque capsule molle contient 10 mg d'isotrétinoïne>

<Chaque capsule molle contient 20 mg d'isotrétinoïne>

Pour les excipients, voir 6.1.

(voir Annexe 1, - A introduire localement)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

<Capsule bicolore rouge/brun et crème, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo " I5 " imprimé sur un des côtés>

<Capsule brun/rougeâtre, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo " I10 " imprimé sur un des côtés>

<Capsule opaque bicolore rouge/brun et crème, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo " I20 " imprimé sur un des côtés>

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.

Adolescents, adultes et personnes âgées :

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour.

La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose dépendant et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1,0 mg/kg/jour.

Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure d'isotrétinoïne peut être envisagée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Comme l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être envisagée.

Patients en insuffisance rénale sévère

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (ex : 10 mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient. (voir section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Enfants

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Patients intolérants

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose inférieure, exposant ainsi le patient à une plus longue durée de traitement et à un risque accru de rechute. Afin d'assurer la meilleure efficacité possible chez ces patients, le traitement doit normalement être poursuivi à la dose maximale tolérée.

4.3 Contre-indications

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent. (voir section 4.6 "Grossesse et Allaitement").

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du "Programme de Prévention de la Grossesse" sont remplies (voir section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

L'isotrétinoïne est également contre-indiquée en cas de

- Insuffisance hépatique
- Hyperlipidémie
- Hypervitaminose A
- Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients du produit.
- *Association avec les tétracyclines (voir section 4.5 "Interactions")*

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Programme de Prévention de la Grossesse

Ce médicament est TERATOGENE

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf lorsque sont réunies toutes les conditions suivantes, énoncées dans le "Programme de Prévention de la Grossesse" :

- La patiente présente une acné sévère (telle que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'induire des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de

traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (voir section 4.1 "Indications thérapeutiques")

- Elle comprend le risque tératogène.
- Elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.
- Elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 1 mois avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 1 mois après la fin du traitement. ; Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception incluant une méthode mécanique, sont nécessaires.
- Même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace.
- Elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites.
- Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse.
- Elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse avant le début du traitement, pendant et 5 semaines après la fin du traitement .
- Elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle, sauf lorsque le prescripteur estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse.

Le prescripteur doit s'assurer que:

- La patiente répond aux conditions du "Programme de Prévention de la Grossesse" énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat.
- La patiente a pris connaissance des conditions indiquées ci dessus.
- La patiente a utilisé au moins une et préférentiellement deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum un mois avant le début du traitement et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins un mois après l'arrêt du traitement.
- Les tests de grossesse doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.

Contraception

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser au minimum une méthode de contraception efficace. Préférentiellement, la patiente doit utiliser 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique. La contraception doit être poursuivie au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne, même en cas d'aménorrhée.

Tests de grossesse

Le choix du test de grossesse doit se porter sur des tests validés par les autorités sanitaires locales et effectués sous la responsabilité d'un médecin, avec une sensibilité minimale de 25mUI/mL. Il est recommandé d'effectuer les tests dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma suivant:

Avant de débiter le traitement

Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débiter une contraception, il est recommandé de prescrire un premier test de grossesse médicalement supervisé et de consigner sa date et son résultat. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter

l'activité sexuelle de la patiente, c'est à dire qu'il doit être effectué environ trois semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.

Un test de grossesse médicalement supervisé doit également être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite. La date de ce test doit avoir été différée jusqu'à ce que la patiente ait utilisé une contraception efficace pendant au moins un mois. L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.

Consultations de suivi

Des consultations de suivi doivent être régulièrement programmées tous les 28 jours. La nécessité de pratiquer chaque mois un test de grossesse médicalement supervisé devra être déterminée en fonction des pratiques locales en tenant compte notamment de l'activité sexuelle de la patiente et du déroulement des cycles menstruels (troubles des règles, spanioménorrhée, aménorrhée). Lorsqu'ils sont indiqués, les tests de grossesse des visites de suivi devront être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours qui précèdent.

Fin du traitement

Cinq semaines après l'arrêt du traitement, la patiente devra réaliser un dernier test de grossesse pour exclure une grossesse.

Restrictions de prescription et de délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 30 jours de traitement; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Dans les conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisées le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivants sa prescription.

Patients de sexe masculin

Aucune donnée ne permet de suggérer que le traitement par isotrétinoïne pourrait avoir un effet sur la fertilité ou la descendance des sujets masculins traités. Toutefois il faut leur rappeler qu'ils ne doivent pas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires

Les patients doivent être avertis qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à une personne de leur entourage, et qu'ils- doivent rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant le traitement par isotrétinoïne ni au cours du mois suivant son arrêt, en raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang, des risques de contamination éventuelle de femmes enceintes et du risque potentiel pour le fœtus.

Documents d'aide à la prescription

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patientes à éviter l'exposition du fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché leur fournira des brochures explicatives destinées à renforcer les mises en garde liées à la tératogénicité de l'isotrétinoïne, à informer sur les méthodes contraceptives et à insister sur la nécessité des tests de grossesse.

Les prescripteurs doivent fournir une information complète à tous les patients, aussi bien les hommes que les femmes, concernant le risque tératogène de l'isotrétinoïne et les mesures strictes de prévention de la grossesse comme énoncés dans le "Programme de Prévention de la Grossesse

Troubles psychiatriques

Des dépressions, des symptômes psychotiques, rarement des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir section 4.8 "Effets indésirables"). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours

à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Une exacerbation aiguë de l'acné est parfois observée en début de traitement ; elle s'amenuise avec la poursuite du traitement -habituellement en 7 à 10 jours sans qu'il soit nécessaire d'ajuster les doses.

L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV doit être évitée. Dans le cas contraire, il faut utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15).

Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par lasers dermatologiques doivent être évités au cours du traitement par isotrétinoïne, ainsi que durant les 5 à 6 mois qui suivent son arrêt en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans des zones atypiques et plus rarement du risque d'hyper- ou d'hypo-pigmentation post-inflammatoire au niveau des zones traitées. L'épilation à la cire doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne et au moins 6 mois après son arrêt en raison d'un risque de décollement épidermique.

L'application de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque accru d'irritation locale.

Il est recommandé d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale induite par l'isotrétinoïne.

Troubles oculaires

Sécheresse oculaire, opacités cornéennes, diminution de la vision nocturne et kératites disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement.

Une diminution de la vision nocturne a également été observée, d'installation brutale chez certains patients (voir section 4.7 "Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines"). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne est parfois nécessaire.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de la créatine phosphokinase sérique (CPK) ont été observées chez des patients traités par isotrétinoïne, notamment en cas d'activité physique intense (voir section 4.8 "Effets indésirables").

Des altérations squelettiques telles que soudure prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostoses et calcifications tendineuses ou ligamentaires sont survenues après administration de très fortes doses d'isotrétinoïne durant plusieurs années en traitement de troubles de kératinisation. Les posologies quotidiennes, les durées de traitement et les doses cumulées dépassaient très largement chez ces patients celles habituellement recommandées dans le traitement de l'acné.

Hypertension intra-crânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (voir sections 4.3 "Contre-indications" et 4.5 "Interactions") Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne comportent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'isotrétinoïne.

Troubles hépato-biliaires

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. Très souvent,

cette augmentation reste dans les limites de la normale et les taux regagnent leurs valeurs préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Le médicament peut donc être prescrit aux patients insuffisants rénaux. Toutefois, il est recommandé de débiter le traitement à faible dose et d'augmenter progressivement jusqu'à la posologie maximum tolérable (voir section 4.2 "Posologie et mode d'administration").

Troubles du métabolisme lipidique

Les lipides sanguins doivent être contrôlés (à jeun) avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les trois mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. Une élévation des taux de lipides sanguins peut être observée. Elle régresse habituellement après réduction des doses ou arrêt du traitement; des mesures diététiques peuvent également être utiles.

Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner une élévation des triglycérides sériques. Il doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycéridémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite (voir section 4.8 "Effets indésirables"). Des taux de triglycérides supérieurs à 8 g/l (ou 9 mmol/L) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.

Troubles gastro-intestinaux

Le traitement par isotrétinoïne a été associé à des poussées de maladies inflammatoires digestives, notamment des iléites régionales, chez des patients sans antécédents digestifs. L'isotrétinoïne doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant une diarrhée sévère(hémorragique).

Réactions allergiques

Exceptionnellement des réactions anaphylactiques ont été rapportées, parfois après exposition préalable aux rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques sont rarement signalées. Des cas de vascularites allergiques sévères, souvent avec purpura (ecchymotique ou pétechial) des extrémités et manifestations systémiques, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

Patients à haut risque

Une surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins, et/ou de la glycémie est nécessaire chez certains patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou troubles du métabolisme lipidique). Une élévation de la glycémie à jeun a été observée, et des cas de diabète sont apparus durant le traitement par isotrétinoïne.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'administration concomitante d'isotrétinoïne et de vitamine A doit être évitée en raison du risque d'hypervitaminose A.

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumor cerebri) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines. Par conséquent, un traitement concomitant par tétracyclines doit être évité (voir sections 4.3 "Contre-indications" et 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

4.6 Grossesse et allaitement

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par isotrétinoïne (voir section 4.3 "Contre-indications"). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphthalmie), cardio-vasculaires (anomalies cono-trunciales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.

En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

Allaitement :

Etant une molécule hautement lipophile, l'isotrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu des effets secondaires potentiels chez la mère et l'enfant exposés, l'isotrétinoïne est ~~donc~~ contre-indiquée au cours de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une baisse de la vision nocturne a été observée dans certains cas au cours du traitement par isotrétinoïne ; dans de rares cas elle persiste après l'arrêt du traitement (voir sections 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi" et 4.8 "Effets indésirables"). Cet effet indésirable pouvant apparaître brutalement, les patients doivent être informés de ce risque potentiel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite) ; et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants. D'une manière générale, la plupart des effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; certains cependant persistent après l'arrêt du traitement.

<i>Infections:</i> Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif
<i>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :</i> Très fréquent ($\geq 1/10$) Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Anémie, Augmentation de la vitesse de sédimentation, Thrombopénie, Thrombocythémie Neutropénie Lymphadénopathies
<i>Troubles du système immunitaire:</i> Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Réactions allergiques cutanées, Réactions anaphylactiques, Hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i> Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Diabète, Hyperuricémie
<i>Troubles psychiatriques:</i> Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Dépression Troubles du comportement, Manifestations psychotiques, Tentative de suicide, Suicide
<i>Troubles du système nerveux:</i> Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Céphalées Hypertension intracrânienne bénigne, Convulsions, Somnolence

<p><i>Troubles oculaires:</i> Très fréquent ($\geq 1/10$)</p> <p>Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Blépharite, Conjonctivite, Sécheresse oculaire, Irritation oculaire</p> <p>Troubles visuels, Cataracte, Achromatopsie (altération de la vision des couleurs), Intolérance au port des lentilles de contact, Opacités cornéennes, Baisse de la vision nocturne, Kératite, Œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), Photophobie</p>
<p><i>Troubles de l'oreille et du conduit auditif:</i> Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Baisse de l'acuité auditive</p>
<p><i>Troubles vasculaires:</i> Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)</p>
<p><i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:</i> Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Epistaxis, Sécheresse nasale, Rhinopharyngite</p> <p>Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), Voix enrouée</p>
<p><i>Troubles gastrointestinaux:</i> Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Colite, Iléite, Sécheresse de la gorge, Hémorragie digestive, Diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, Nausées, Pancréatite (voir section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi")</p>
<p><i>Troubles hépato-biliaires:</i> Très fréquent ($\geq 1/10$)</p> <p>Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Elévation des transaminases (voir section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi")</p> <p>Hépatite</p>
<p><i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:</i> Très fréquent ($\geq 1/10$)</p> <p>Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)</p> <p>Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Chéilite, Dermite, Sécheresse de la peau, Desquamation localisée, Prurit, Eruption érythémateuse, Fragilité cutanée (lésions dues aux frottements)</p> <p>Alopécie</p> <p>Acné fulminans, Aggravation de l'acné, Erythème (facial), Exanthème, anomalies de la texture des cheveux, Hirsutisme, Dystrophies unguéales, Péri-onyxis, Réactions de photosensibilité, Botriomycome, Hyperpigmentation, Hypersudation</p>
<p><i>Effets musculosquelettiques et du tissu conjonctif:</i> Très fréquent ($\geq 1/10$)</p> <p>Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Arthralgies, Myalgies, Douleurs dorsales (notamment chez les adolescents)</p> <p>Arthrites, Calcifications (ligaments et tendons), Soudure prématurée des épiphyses, Exostoses (hyperostose), Réduction de la densité osseuse, Tendinites</p>
<p><i>Troubles rénaux et urinaires:</i> Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</p>	<p>Glomérulonéphrite</p>

<i>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration:</i>	
Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :	Formation accrue de tissus granulomateux, Malaise
<i>Investigations:</i>	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Elévation des triglycérides sanguins, Diminution des HDL circulantes
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Elevation du cholestérol sanguin, Elevation de la glycémie, Hématurie, Protéinurie
Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase

L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de données d'études cliniques poolées ayant inclus 824 patients et à partir de données post-marketing.

4.9 Surdosage

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage accidentel. Les symptômes d'hypervitaminose A comportent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel d'isotrétinoïne seraient probablement comparables ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient réversibles et spontanément résolutifs.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations antiacnéiques à usage systémique
Code ATC : D10BA01

Mécanisme d'action

L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne n'est pas encore précisément élucidé, mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. De plus, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerçait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

Effets

La constitution des comédons et éventuellement des lésions inflammatoires de l'acné passe par plusieurs étapes, dont une hyperkératinisation de l'épithélium du follicule pilosébacé puis une obstruction de l'infundibulum pileaire avec rétention de kératine et un excès de sébum. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dé-différenciation en kératinocytes ; elle réduit donc la production de sébum, qui est le substrat essentiel à la croissance de *Propionibacterium acnes*, et de ce fait diminue la colonisation du canal pileaire par cette bactérie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable, proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. Sa biodisponibilité absolue n'a pas été mesurée car le médicament n'est pas disponible pour la voie intraveineuse chez l'homme. Toutefois, l'extrapolation des résultats obtenus chez le chien suggère une biodisponibilité systémique variable et plutôt faible. Lorsque l'isotrétinoïne est prise au cours des repas, sa biodisponibilité est deux fois plus élevée qu'à jeun.

Distribution

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (99,9%). Le volume de distribution d'isotrétinoïne chez l'homme n'a pas été déterminé, car l'isotrétinoïne n'est pas disponible sous forme intraveineuse pour l'homme. Peu d'informations sont disponibles concernant la distribution tissulaire de l'isotrétinoïne chez l'homme. Les concentrations d'isotrétinoïne dans l'épiderme représentent seulement la moitié des concentrations sériques. Les concentrations plasmatiques de l'isotrétinoïne sont approximativement 1,7 fois celles retrouvées dans le sang, en raison de la faible pénétration de l'isotrétinoïne dans les globules rouges.

Métabolisme

Après administration orale d'isotrétinoïne, trois métabolites principaux ont été identifiés dans le plasma : la 4-oxoisotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) et la 4-oxotrétinoïne. Ces métabolites ont montré une activité biologique dans plusieurs tests *in vitro*. Un essai thérapeutique avec administration de 4-oxoisotrétinoïne a confirmé l'importante contribution de cette molécule à l'efficacité thérapeutique de l'isotrétinoïne (réduction du taux d'excrétion sébacée malgré l'absence de modification des taux sanguins d'isotrétinoïne et de trétinoïne). D'autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycuco-conjugués. La 4-oxoisotrétinoïne est le métabolite majoritaire. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ce métabolite est de 2,5 fois supérieure à celle de la molécule mère.

La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) étant une réaction réversible (interconversion), le métabolisme de la trétinoïne est par conséquent lié avec celui de l'isotrétinoïne. On estime que 20 à 30% de la dose d'isotrétinoïne est métabolisée par isomérisation.

La circulation entérohépatique peut jouer un rôle significatif dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne chez l'homme. Des études du métabolisme *in vitro* ont montré que plusieurs enzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Aucun isomère ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Elimination

Après administration orale d'isotrétinoïne marquée, des quantités approximativement équivalentes sont retrouvées dans les urines et dans les fèces. Après une administration orale d'isotrétinoïne à des patients atteints d'acné, la demi-vie d'élimination de la substance inchangée est en moyenne de 19 heures. La demi-vie de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, avec une moyenne de 29 heures.

L'isotrétinoïne est présente dans l'organisme à l'état physiologique et ; le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ deux semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique du médicament dans cette population de patients. L'insuffisance rénale ne réduit pas significativement la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë d'une dose orale d'isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales. La DL50 est d'environ 2 000 mg/kg chez le lapin, 3 000 mg/kg chez la souris et plus de 4 000 mg/kg chez le rat.

Toxicité chronique

Les effets de l'administration prolongée d'isotrétinoïne à des rats pendant plus de deux ans (aux posologies de 2, 8 et 32 mg/kg/jour) consistaient en une chute partielle de poils et une augmentation des triglycérides plasmatiques dans le groupe traité à forte posologie. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble étroitement à celui de la vitamine A, mais sans les

calcifications massives observées avec la vitamine A chez le rat. Les altérations hépatocytaires observées avec la vitamine A n'ont pas été observées avec l'isotrétinoïne.

Tous les effets secondaires évocateurs d'hypervitaminose A ont été spontanément réversibles après interruption de l'isotrétinoïne. Même l'altération de l'état général observée chez certains animaux a largement régressé en 1 à 2 semaines.

Tératogénicité

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne a démontré chez l'animal des propriétés tératogènes et embryotoxiques.

Il est fondamental de tenir compte du caractère tératogène de l'isotrétinoïne avant d'envisager la prescription de ce médicament à une femme en âge de procréer (voir sections 4.3 "Contre-indications", 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi" et 4.6 "Grossesse et allaitement").

Fertilité

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre, ni la mobilité ni la morphologie des spermatozoïdes ; la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

Mutagénicité

L'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes *in vitro* ni d'effets carcinogènes *in vivo*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

<5 mg :

Contenu des capsules

Huile de soja, raffinée

Cire jaune d'abeille

Huile végétale hydrogénée (dérivée de l'huile de soja)

Enveloppe de la capsule

Glycérol

Gélatine

Eau purifiée

Pâte rouge d'oxyde de fer (E172)

Pâte jaune d'oxyde de fer (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Lécithine

Triglycérides à chaînes moyennes

Encre noire

Constituants de l'encre noire d'impression.

Phtalate d'acétate de polyvinyle

Oxyde de fer noir (E172)

Macrogol 400

Propylèneglycol

Hydroxyde d'ammonium (38 %)>

<10 mg :

Contenu des capsules

Huile de soja, raffinée

Cire jaune d'abeille

Huile végétale hydrogénée (dérivée de l'huile de soja)

Enveloppe de la capsule

Glycérol
Gélatine
Eau purifiée
Pâte rouge d'oxyde de fer (E172)
Lécithine
Triglycérides à chaînes moyennes

Encre noire

Constituants de l'encre noire d'impression.

Phtalate d'acétate de polyvinyle
Oxyde de fer noir (E172)
Macrogol 400
Propylèneglycol
Hydroxyde d'ammonium (38 %)>

<20 mg :

Contenu des capsules

Huile de soja, raffinée
Cire jaune d'abeille
Huile végétale hydrogénée (dérivée de l'huile de soja)

Enveloppe de la capsule

Glycérol
Gélatine
Eau purifiée
Pâte rouge d'oxyde de fer (E172)
Pâte jaune d'oxyde de fer (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Lécithine
Triglycérides à chaînes moyennes

Encre noire

Constituants de l'encre noire d'impression.

Phtalate d'acétate de polyvinyle
Oxyde de fer noir (E172)
Macrogol 400
Propylèneglycol
Hydroxyde d'ammonium (38 %)>

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine. Maintenir l'emballage étroitement fermé pour protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée. Chaque plaquette est formée à partir de triplex opaque laminé (PVC/PE/PVdC), soudé à une feuille d'aluminium.

Tailles des conditionnements : 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 et 180 capsules. Il se peut que toutes les tailles ne soient pas commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation (et l'élimination)

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Schering Health Care Ltd
The Brow
Burgess Hill
West Sussex RH15 9NE
Angleterre

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE